
LES CYTOKINES
CHIMIOKINES
Pr H.AMROUN
Institut Pasteur d'Algérie

I. DÉFINITIONS ET NOMENCLATURE

1 – Définitions

- Les cytokines sont de un groupe de médiateurs glycoprotéïques solubles, jouant le rôle de messagers, agissant sur leurs cibles cellulaires par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques, pour assurer la coopération cellulaire au cours des réponses immunitaires.
- Ce sont des médiateurs **non spécifiques de l'antigène** qui peuvent avoir une ou plusieurs sources cellulaires et une ou plusieurs cibles.

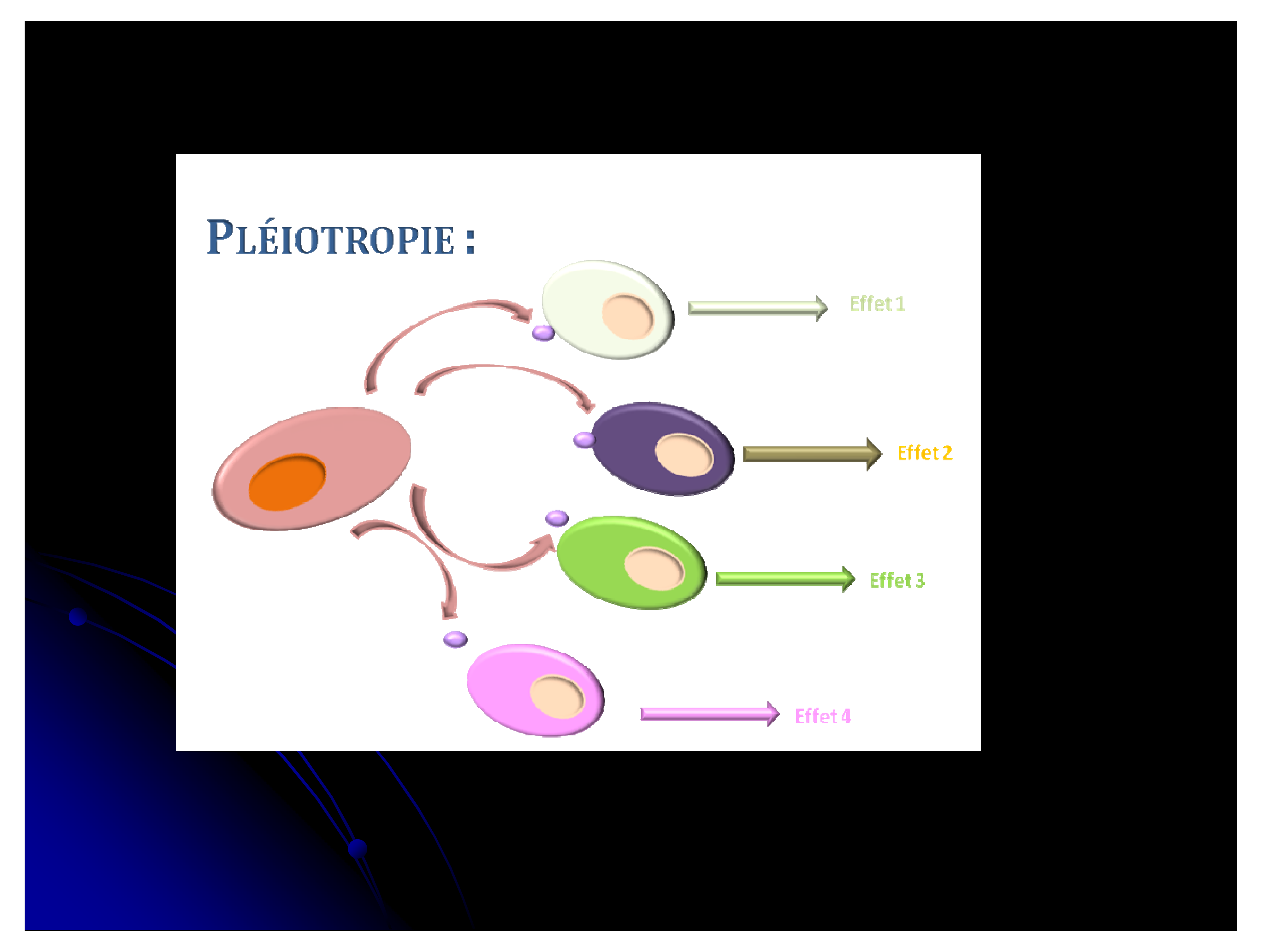
2 – Nomenclature

- **lymphokines** produites par des lymphocytes,
- **monokines** en cas de production exclusive par les moncytes/macrophages.
- **Interleukine**, fonction principale de support de la communication entre les différentes sous-populations de cellules immunocompétentes.
- La désignation actuelle de **cytokine** est encore plus générale

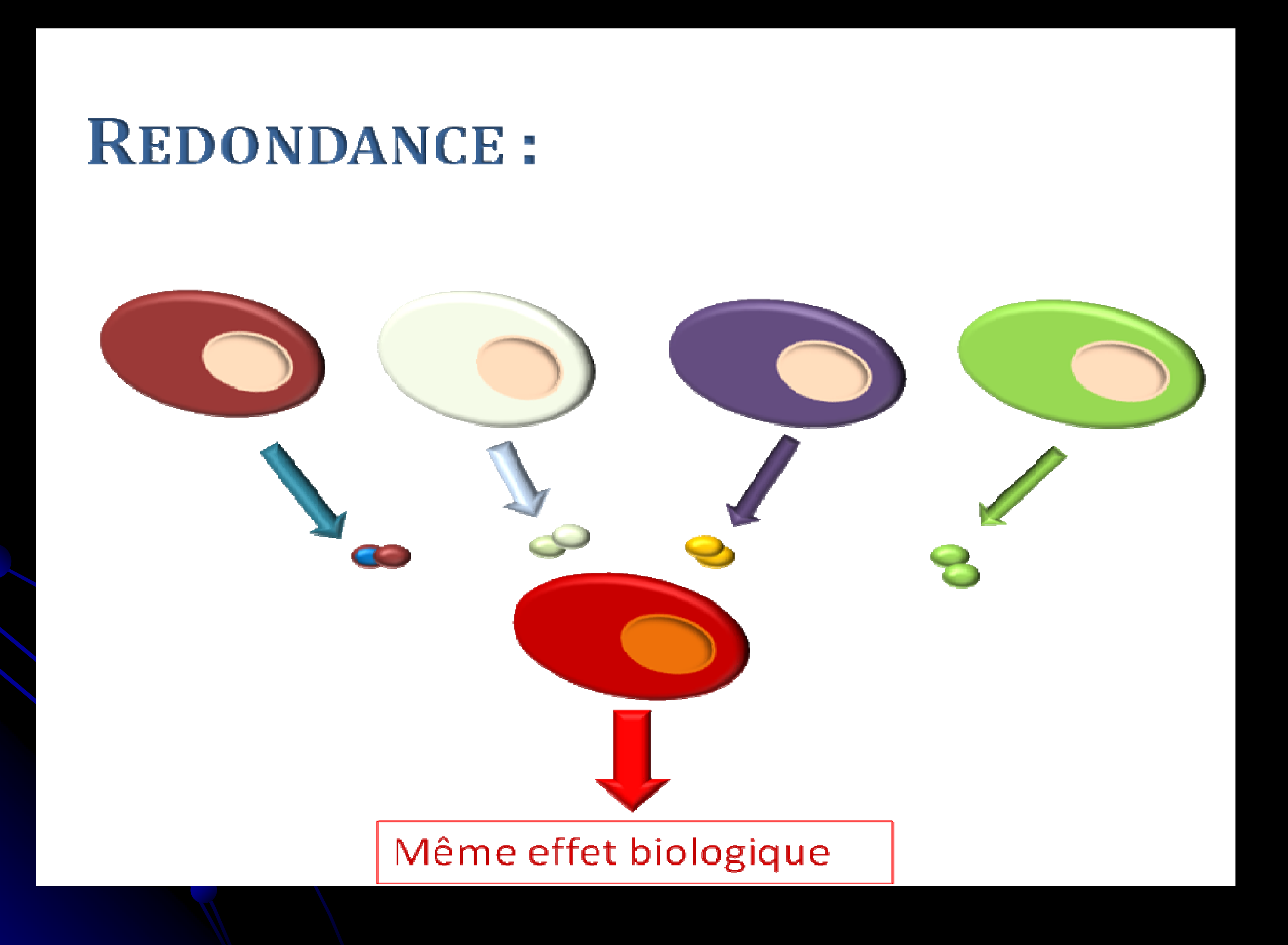
3 PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES CYTOKINES

A- SÉCRÉTION

- glycoprotéines de **faible poids moléculaire** (15 - 60 kD).
- La sécrétion est brève ; elle se produit *de novo*, généralement à courte distance.
- le **pléiotropisme** les points d'impacts cellulaires et tissulaires multiples de nombre de cytokines.


PLÉIOTROPIE :
Effet 1
Effet 2
Effet 3
Effet 4

la redondance: des cytokines différentes peuvent avoir des actions identiques.



B – MODE D'ACTION

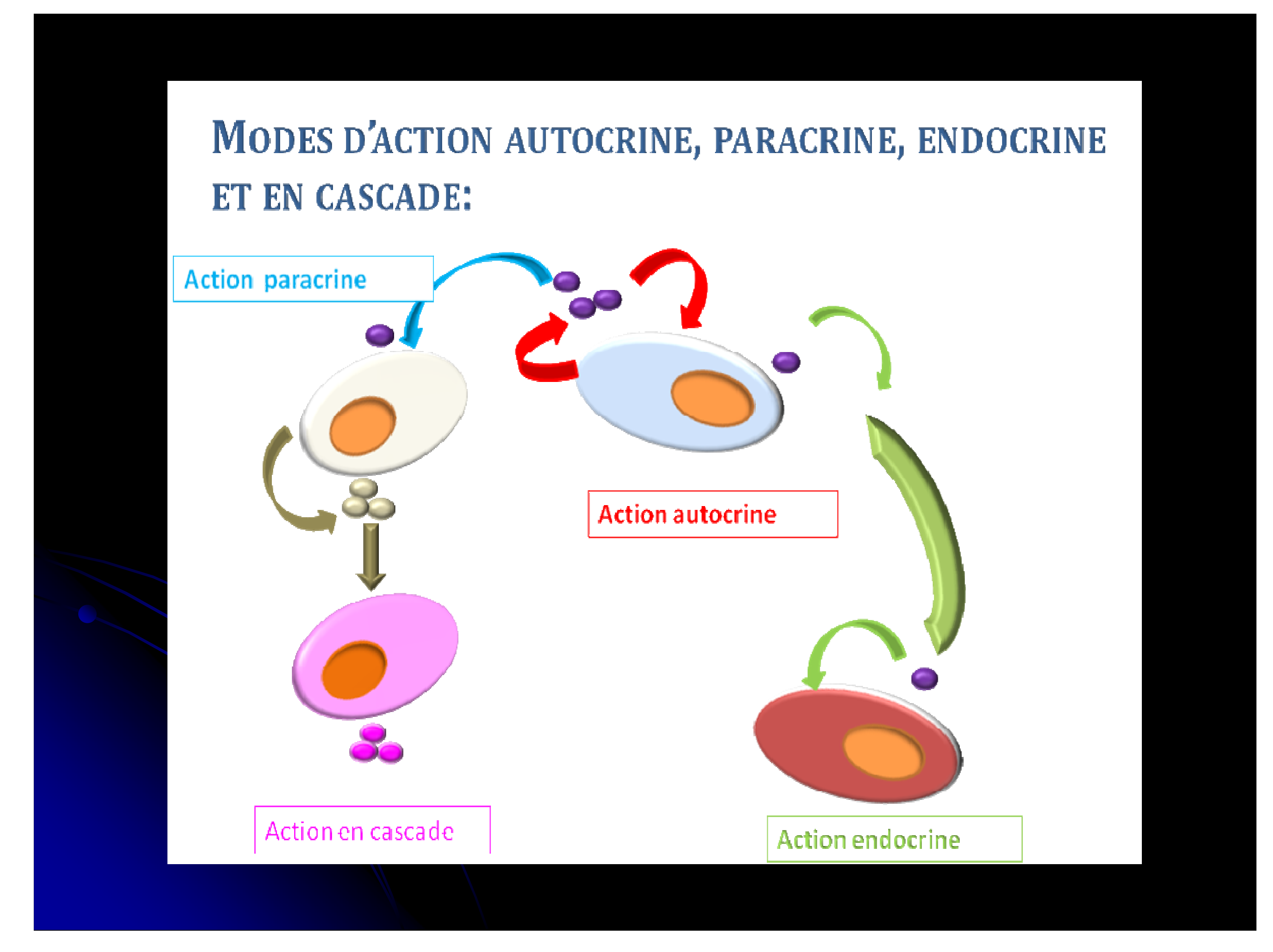
•**Autocrine:** lorsque la cytokine agit sur la cellule qui l'a sécrété

•**Paracrine:** lorsque la cytokine agit sur les cellules avoisinant la cellule qui l'a sécrété

•**Endocrine:** lorsque la cytokine passe dans la circulation sanguine pour agir sur des cellules situées loin de son site de production.

•Action en **«casacade»** influencent souvent la synthèse d'autres cytokines .

•On observe parfois qu'une combinaison de cytokines produit un effet plus important que la somme des effets de chacune d'elles, c'est-à-dire qu'il y a **synergie.**


MODES D'ACTION AUTOCRINE, PARACRINE, ENDOCRINE ET EN CASCADE:
Action paracrine
Action autocrine
Action en cascade
Action endocrine

4– RÉCEPTEURS:

•Les effets biologiques des cytokines sont fonction de leur liaison à des récepteurs spécifiques présents sur les cellules et à leur concentration obtenue dans le voisinage des cellules-cible.

•Les récepteurs de cytokines sont des complexes transmembranaires multi protéiques constitués de plusieurs chaînes (deux à trois) :

•une chaîne α: qui confère l'affinité et la spécificité.
•une chaîne β (éventuellement γ) qui permet la transduction du signal, et qui dans certains cas peut être commune à plusieurs récepteurs de cytokines apparentées.

•Ils sont classés en 5famille structurales.

1-Les récepteurs de type I= récepteurs des hématopoietines :

la présence dans leur domaine extra-cellulaire de 04 cystéines conservées engagées dans des ponts disulfures intra chaines. Un motif WSXWS (tryptophane sérine-x- tryptophane sérine) très caractéristique et très important pour la fixation du ligand.

- IL-2Rβ, IL-2Rγ, IL-3Rα, IL-3Rβ, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-7R, IL-9R, IL-12R, G-CSFR, GM-CSFR.

2- Les récepteurs de type II= récepteurs aux interférons :

Ils portent également 04 cystéines conservées dans leurs domaines extra-cellulaires.

3- récepteurs de type III= récepteurs aux TNF :

Ils sont caractérisés par un nombre variable de domaines extra-cellulaires homologues riches en cystéines.

4- Les récepteurs de type IV = récepteurs de la superfamille des immunoglobulines :

Ils sont organisés en domaines immunoglobulines-like (des boucles stabilisées par des ponts disulfures intra-chaines) .

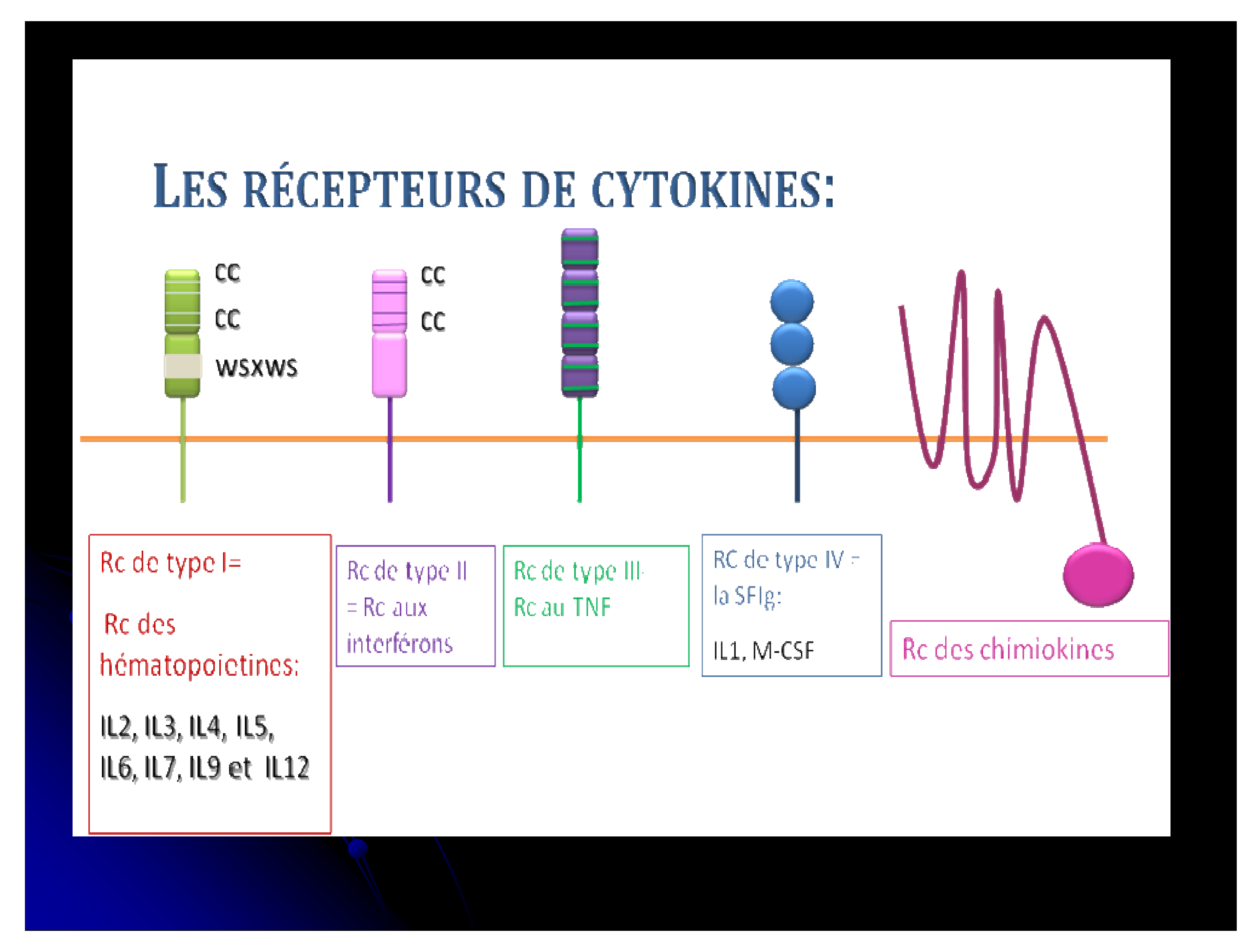
Dans ce groupe de récepteurs, on distingue

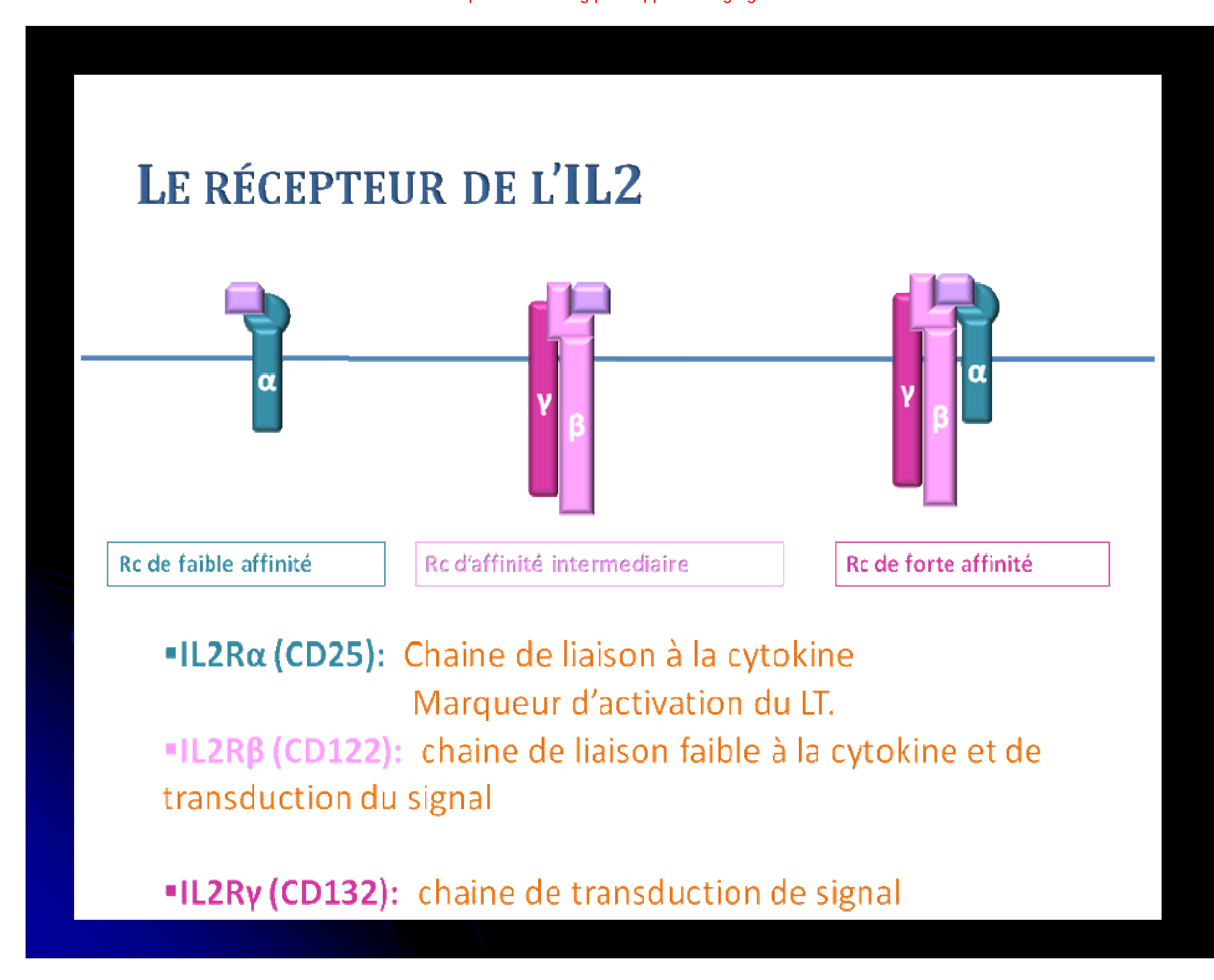
La sous-groupe de l'IL1R : dépourvus d'activité tyrosine kinase intrinsèque dans leur domaine intra-cellulaire

Le sous groupe des facteurs de croissance : pourvus d'activité tyrosine kinase.

5- Les récepteurs des chimiokines :

Iles possèdent 07 régions transmembranaires et sont couplés à une protéine G dans leur domaine intra-cellulaire.

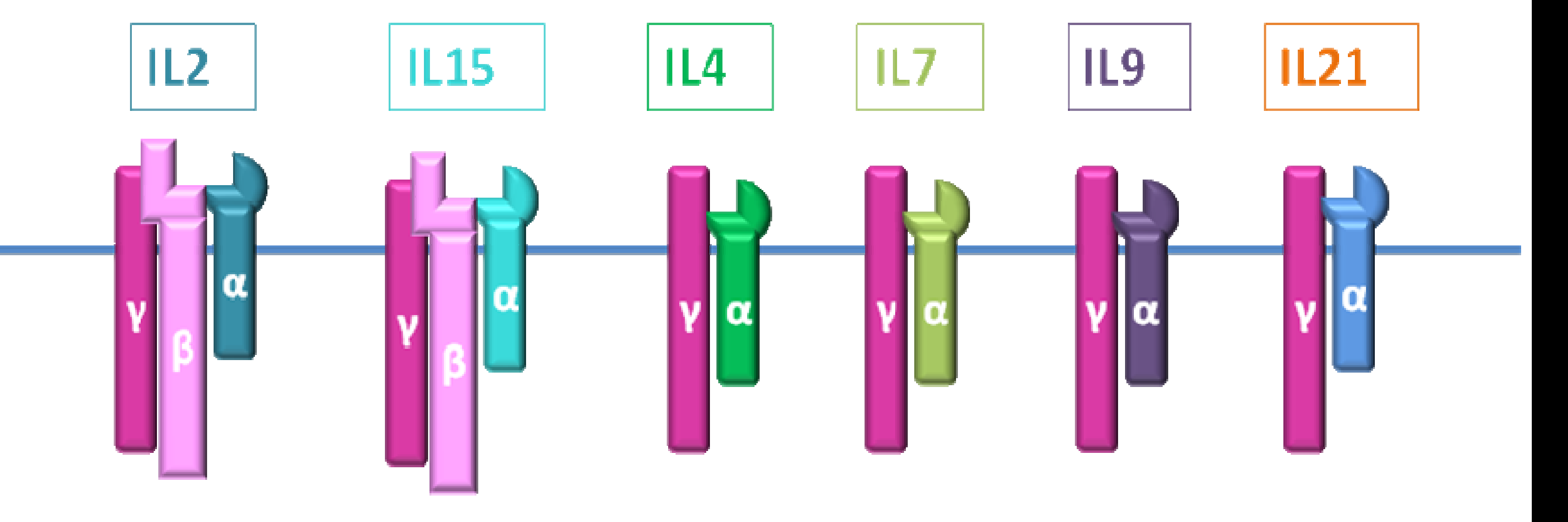

LES RÉCEPTEURS DE CYTOKINES:
CC
CC
WSXWS
CC
CC
Rc de type I=
Rc des hématopoietines:
IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9 et IL12
Rc de type II = Rc aux interférons
Rc de type III- Rc au TNF
RC de type IV = la SFIg:
IL1, M-CSF
Rc des chimiokines


LE RÉCEPTEUR DE L'IL2
α
γ
β
γ
β
α
Rc de faible affinité
Rc d'affinité intermediaire
Rc de forte affinité
▪IL2Rα (CD25): Chaine de liaison à la cytokine
Marqueur d'activation du LT.
▪IL2Rβ (CD122): chaine de liaison faible à la cytokine et de transduction du signal
▪IL2Rγ (CD132): chaine de transduction de signal

Cette chaine γ, est commune à nombreux autres récepteurs de cytokines qui sont : l'IL4R, IL7R, IL15R, IL9R et l'IL21R.

Le partage des chaines de transduction de signaux entre les différents récepteurs de cytokines explique la redondance des effets des cytokines ; et la conséquence de ce phénomène peut être fatale en cas de déficit en certaines chaines, ce qui est le cas pour le déficit en IL2Rγ, responsable d'un déficit immunitaire profond et très souvent létale : le *SCID = déficit immunitaire combiné sévère*, ou l'on retrouve un double déficit de l'immunité cellulaire et humorale.





•Partage de chaine de transduction de signaux: *support de la redondance des effets biologiques des cytokines.*

•Déficit en chaine γ: DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE (SCID)

5.VOIES DE TRANSDUCTION DE SIGNAUX

La grande majorité des récepteurs des cytokines sont dépourvus d'activité tyrosine kinase intrinsèque, et pour transduire les signaux émis par la cytokine, ils ont recours au recrutement de tyrosines intra-cellulaires.

•***Les tyrosines de la famille Src*** : ex : la p56 lck

•***Les tyrosines de la famille JAK (Janus kinase)*** : comprend 04 membres : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.

• La voie JAK STAT :

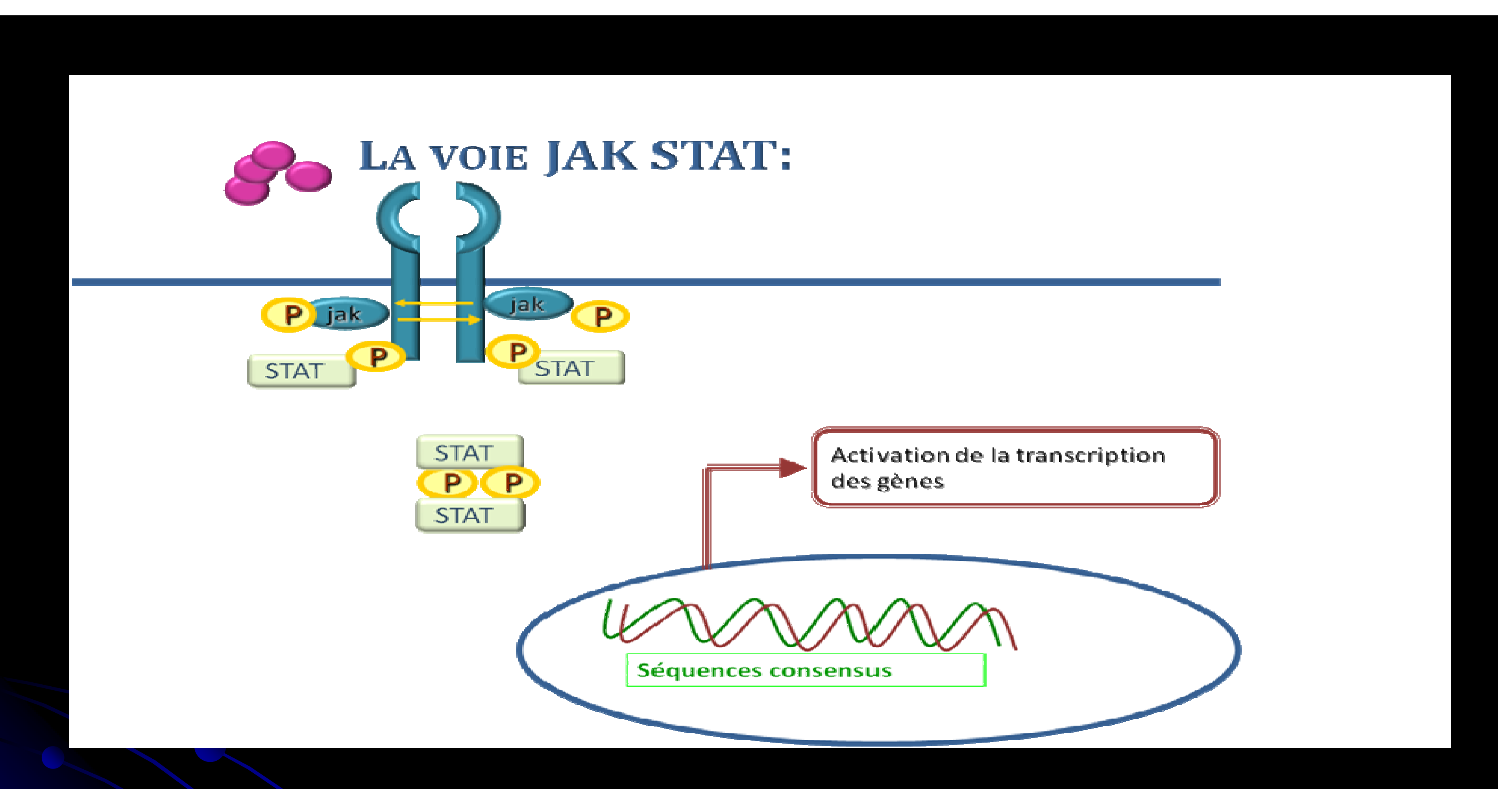
C'est la principale voie de transduction emprunté par les Rc de type I et II, et donc par la plupart des cytokines.

Elle implique les protéines tyrosine kinase JAK ainsi que les facteurs de transcription nucléaires : ***STAT (Signal Transducer and Activator of Transcripton .***

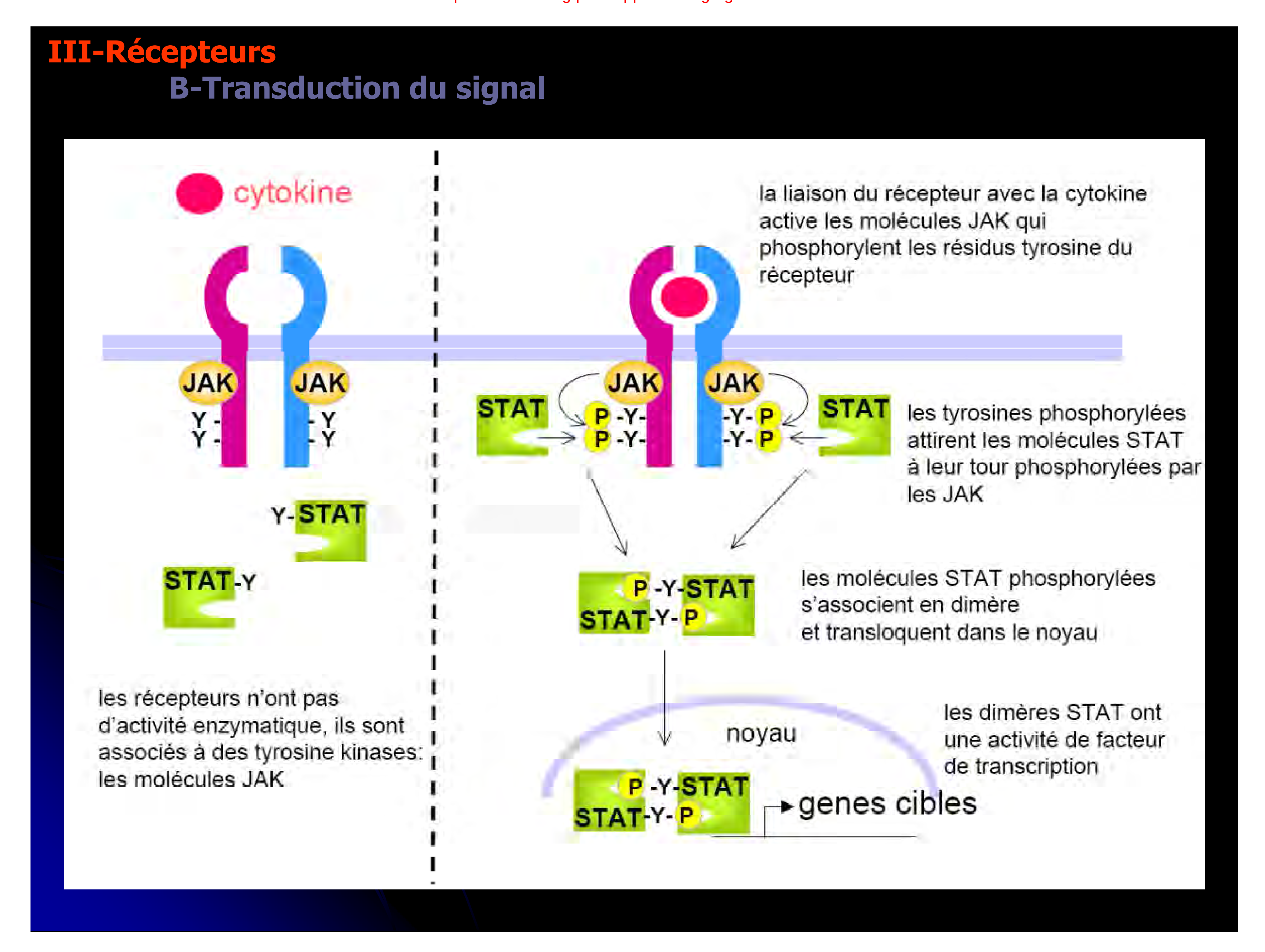
- Fonctionnement de la voie JAK STAT :

• les JAK sont structuralement liés à la partie intra-cellulaire des chaines de récepteurs.

• La fixation de la cytokine sur son récepteur induit l'oligomérisation des chaines de récepteur et le rapprochement des JAK qui vont s'autophosphoryler,



- Ceci va permettre le recrutement des STAT qui vont se fixer sur les résidus tyrosines phosphorylés et vont à leur tour être phosphorylés.
- Les STAT phosphorylés se dimérisent et migrent vers le noyau ou ils vont se fixer sur des séquences consensus et activer la transcription des gènes responsables de l'activité biologique de la cytokine.

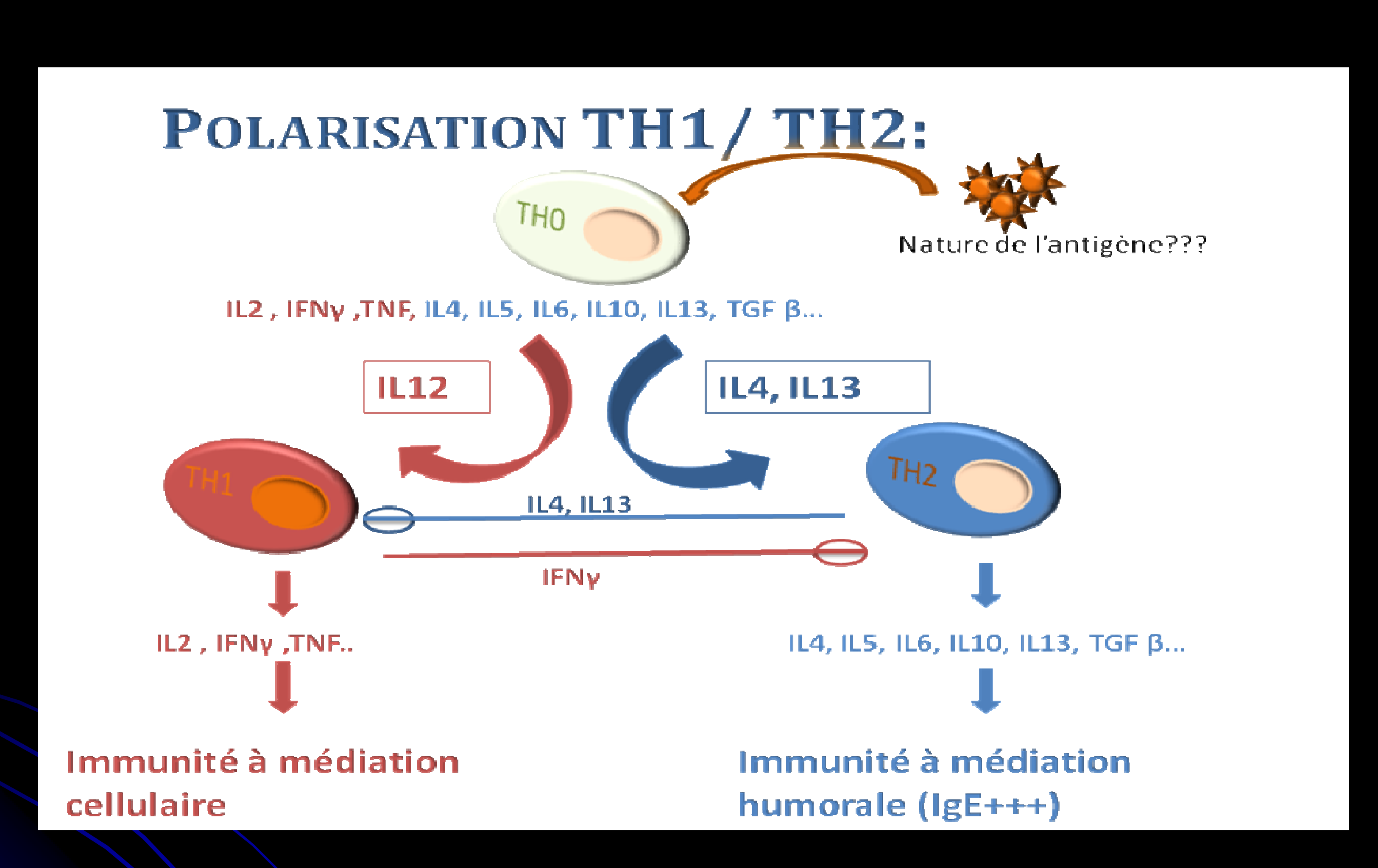

III-Récepteurs
B-Transduction du signal
cytokine
JAK
JAK
Y -
Y -
- Y
- Y
Y-STAT
STAT-Y
les récepteurs n'ont pas d'activité enzymatique, ils sont associés à des tyrosine kinases: les molécules JAK
la liaison du récepteur avec la cytokine active les molécules JAK qui phosphorylent les résidus tyrosine du récepteur
JAK
JAK
STAT
P -Y-
P -Y-
-Y- P
-Y- P
STAT
les tyrosines phosphorylées attirent les molécules STAT à leur tour phosphorylées par les JAK
P -Y-STAT
STAT-Y- P
les molécules STAT phosphorylées s'associent en dimère et transloquent dans le noyau
noyau
P -Y-STAT
STAT-Y- P
genes cibles
les dimères STAT ont une activité de facteur de transcription

II. SOURCES CELLULAIRES DE CYTOKINES AU COURS DE LA REPONSE IMMUNITAIRE ET LA POLARISATION TH1/TH2/TH17

Au cours de la réponse immunitaire, ***le lymphocyte T, surtout CD4+,*** représente la principale source de cytokines ; elles sont produites suite à une stimulation antigénique ou mitogénique.
En 1985, *T.Mosmann et R.Coffman* ont démontré que les lymphocytes TCD4+ à fonction auxiliaire ou helper, étaient en fait hétérogènes :
Ces lymphocytes se subdivisent selon leur profil de sécrétion de cytokines en 02 sous populations :

- ***Les lymphocytes T helper 1 = LTH1*** : sont induits par l'IL12 et produisant de manière préférentielle l'IL2 et l'IFNγ impliquées dans l'activation des macrophages et des réactions d'hypersensibilité retardée, ils privilégient donc *les réponses immunitaires cellulaires.*

- ***Les lymphocytes T helper 2 = LTH2*** : ont induits par l'IL4 et produisant préférentiellement l'IL4, l'IL6, l'IL10 et l'IL13 induisant la prolifération, différenciation des LB, d'ou leur rôle dans *l'immunité humorale* surtout les réponses IgE et donc, les réactions d'hypersensibilité immédiate.



Ces deux sous populations semblent dériver d'une même cellule dite ***TH0*** ayant la capacité de synthétiser simultanément les cytokines de type TH1 et TH2.
La différenciation en l'une ou l'autre des deux sous population est fonction de la nature du stimulus antigénique. **CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES**

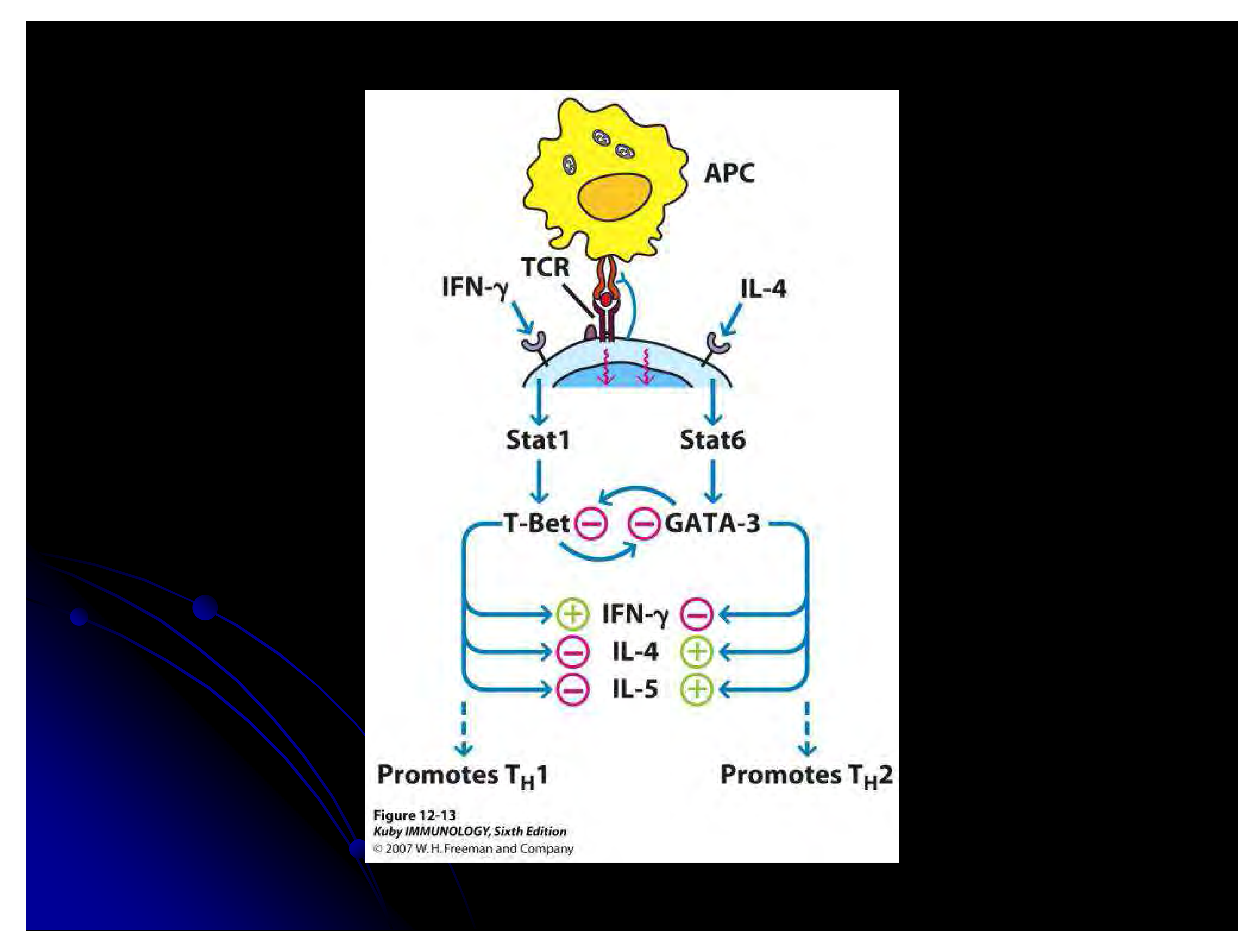
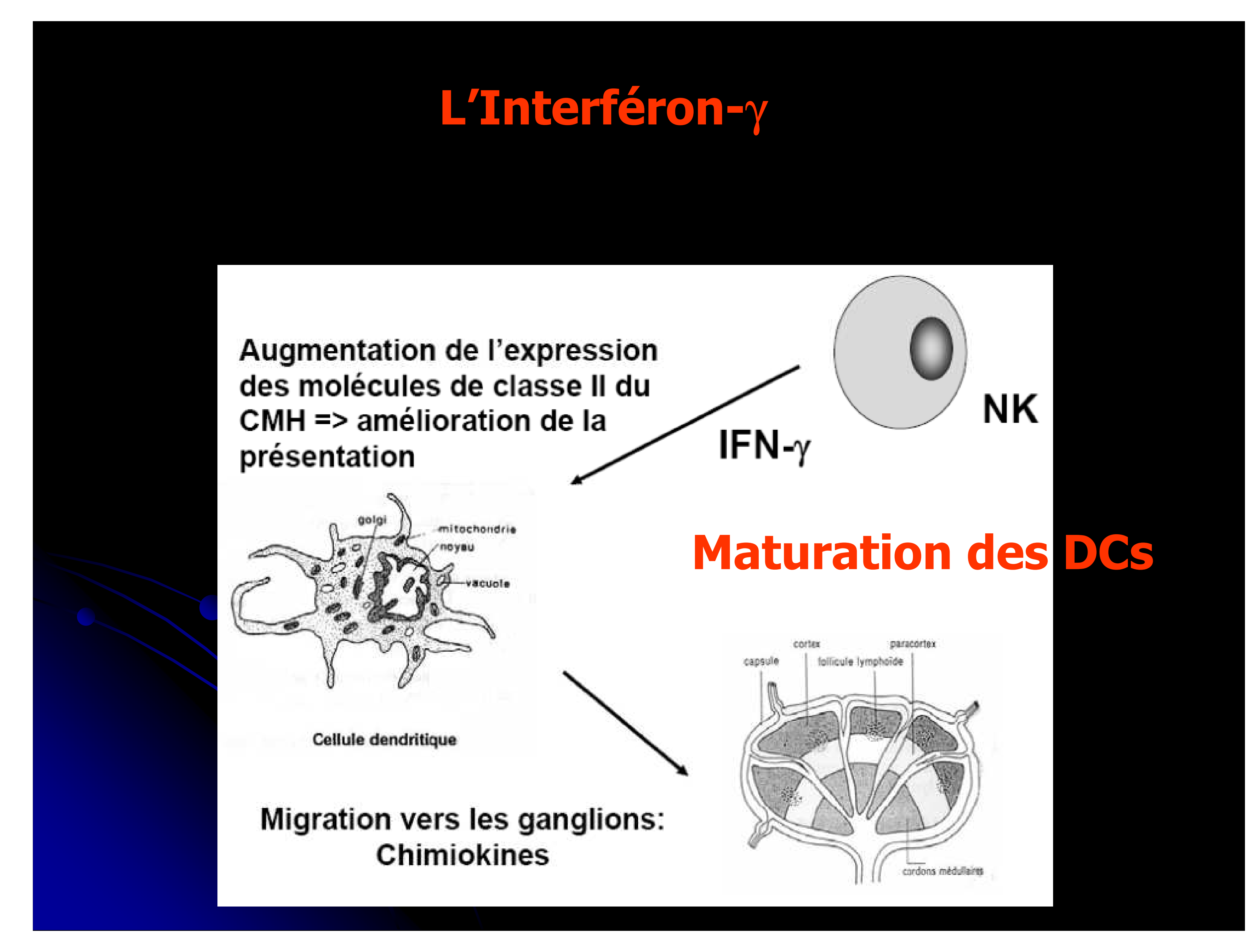
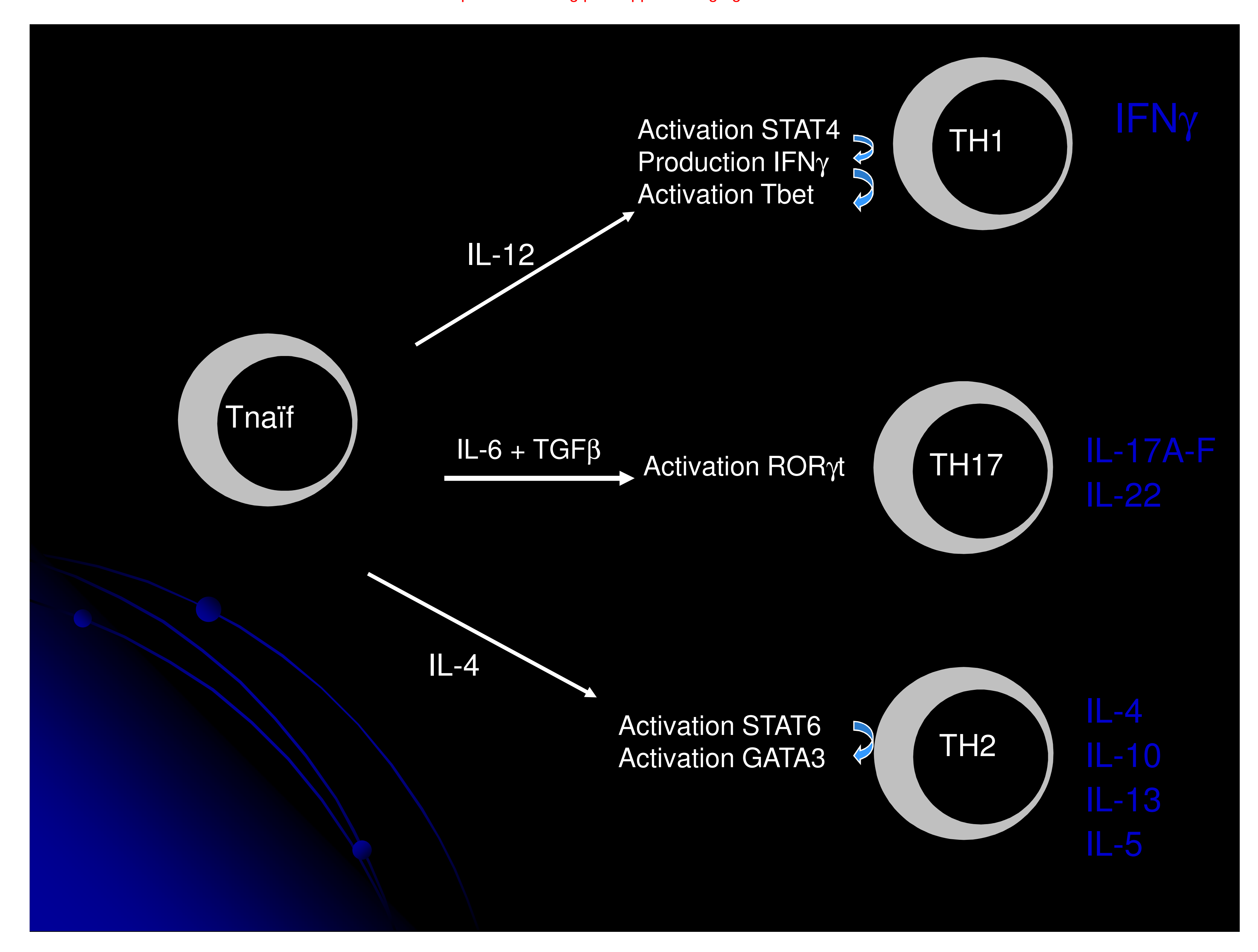


Figure 12-13
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition


L'Interféron-γ
Augmentation de l'expression des molécules de classe II du CMH => amélioration de la présentation
IFN-γ
NK
golgi
mitochondrie
noyau
vacuole
Cellule dendritique
Maturation des DCs
cortex
paracortex
capsule
follicule lymphoïde
cordons médullaires
Migration vers les ganglions: Chimiokines


Activation STAT4
Production IFNγ
Activation Tbet
TH1
IFNγ
IL-12
Tnaïf
IL-6 + TGFβ
Activation RORγt
TH17
IL-17A-F
IL-22
IL-4
Activation STAT6
Activation GATA3
TH2
IL-4
IL-10
IL-13
IL-5

Principales fonctions des cytokines produites par les effecteurs T

Th1 et CTL	**IL-2**	**Prolifération des lymphocytes T**
	IFN-γ	**Active les MØ**, inhibe les Th2, active NK, production IgG2a
	LT-α	Active les **MØ**, apoptose
	TNF-α	**Active les MØ et les cellules endothéliales**
Th2	**IL-4**	**Active les lympho B, production d'IgE et IgG4** **Prolifération des lymphocytes T**
	IL-5	**Facteur de croissance des éosinophiles** Production d'IgA (souris)
	IL-13	Equivalent à IL-4
Th17	**IL-17**	**Induit la production de chimiokines par fibroblastes et cellules épihéliales** **Recrute les PNN**
Treg, Th2	**IL-10**	**Inhibe les MØ**, Inhibe les Th1
Treg	**TGF-β**	**Inhibe les T et les MØ**
Th1, Th2 et CTL	**IL-3**	**Facteur de croissance des cellules souche hématopoïétiques**
	GM-CSF	**Myléopoïèse** (production de PNN, MØ, DC)

41

III. CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES CYTOKINES

A. LES CYTOKINES PROINFLAMMATOIRES:

a. L'IL1 :

Sources cellulaires : l'IL1 est produite essentiellement par les monocytes macrophages et les cellules dendritiques.

Fonctions biologiques :

• L'IL1 agit sur les hépatocytes et activent la synthèse de protéines aigue de l'inflammation

•C'est un agent pyrogène (provoque la fièvre) et anorexigène.

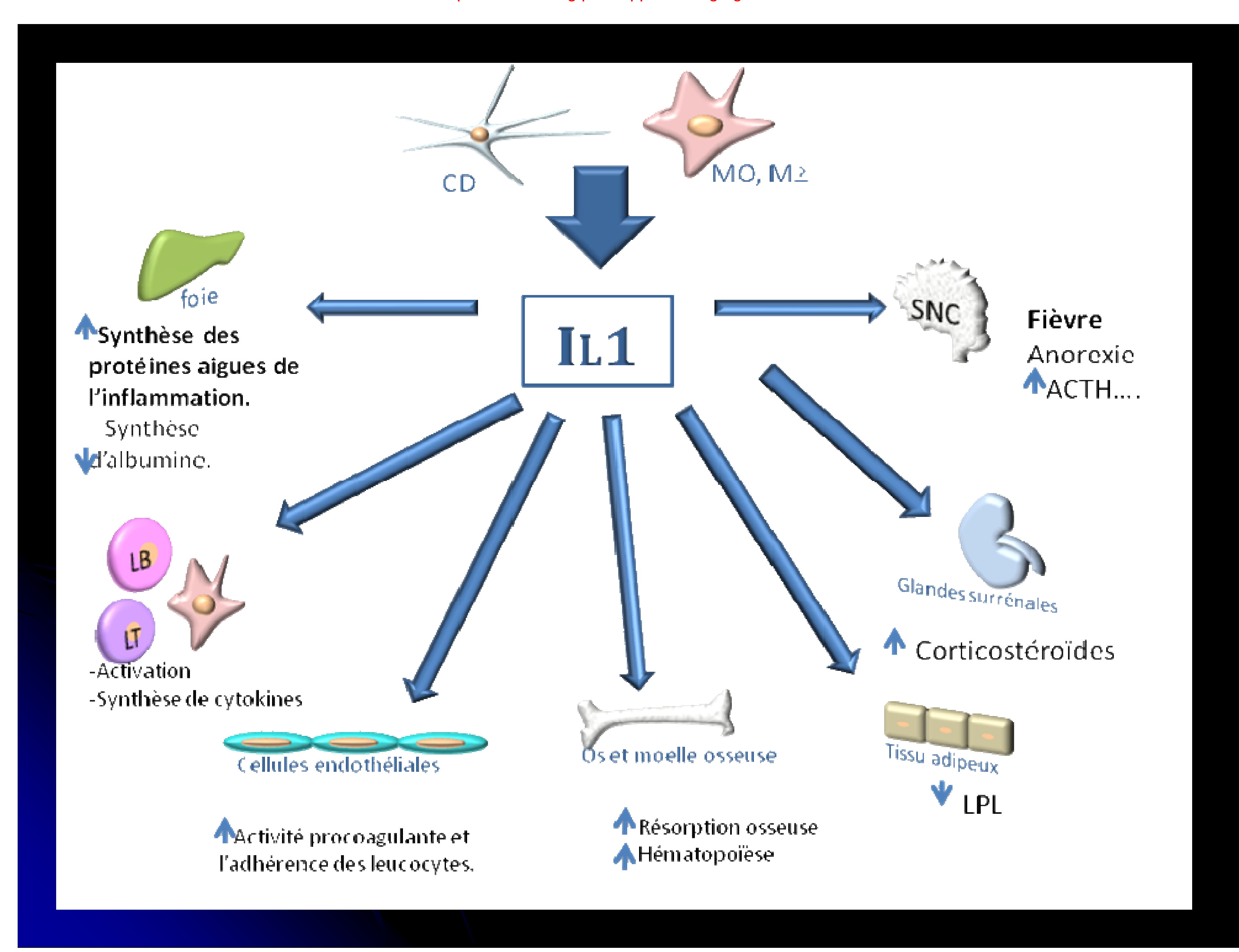
• Au niveau des cellules endothéliales, il augmente l'activité procoagulante et l'adhérence des leucocytes.

•L'IL1 active les LT, LB et les macrophages et induit la synthèse de cytokines.

• Au niveau du tissu osseux et de la moelle osseuse, l'IL1 provoque une résorption osseuse par activation des ostéoclastes et active l'hématopoïèse.

• Au niveau du tissu adipeux, l'IL1 diminue l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL).

• L'IL1 augmente la production des corticostéroïdes par les glandes surrénales.

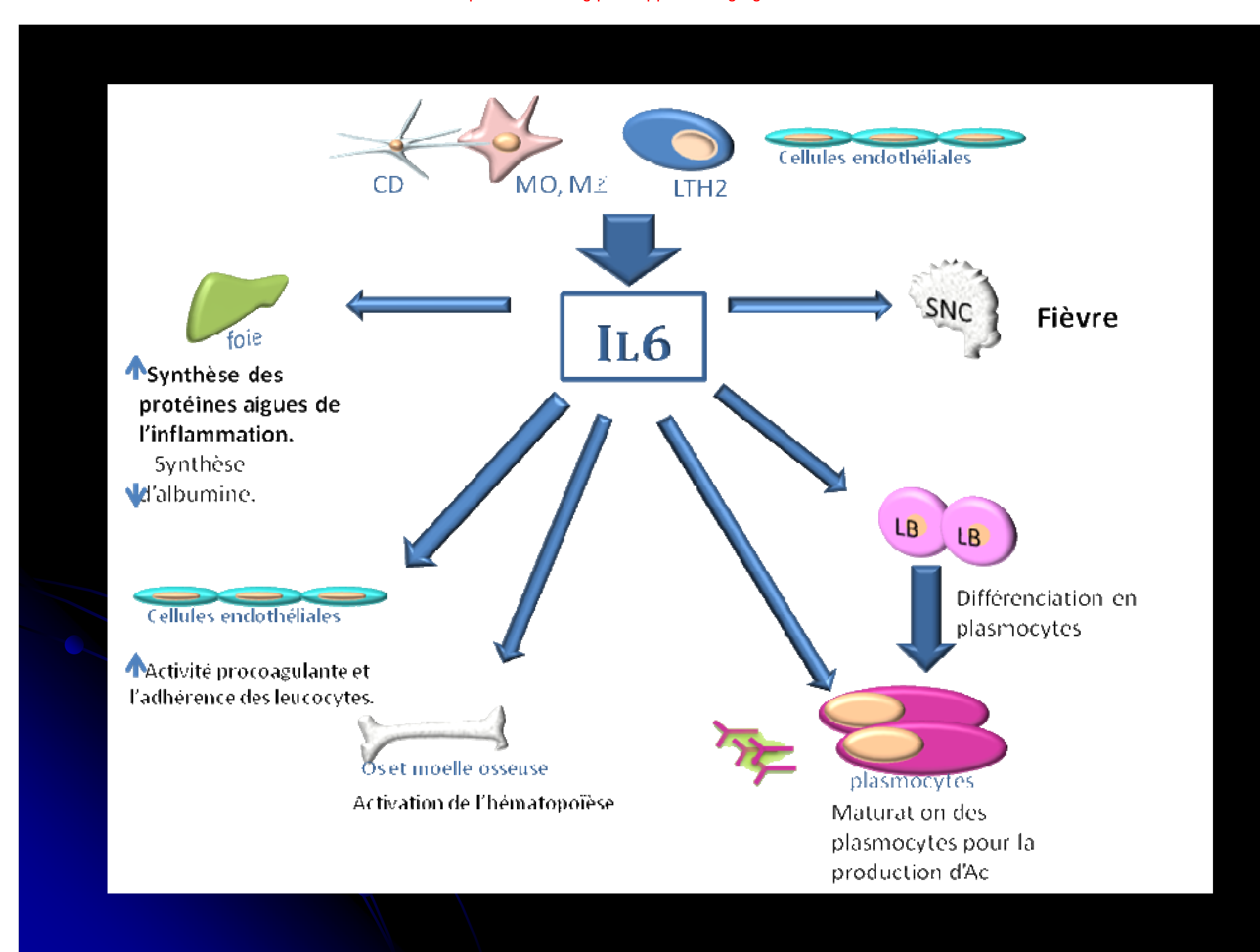

CD
MO, Mϕ
IL1
foie
Synthèse des protéines aigues de l'inflammation.
Synthèse d'albumine.
SNC
Fièvre
Anorexie
ACTH….
LB
LT
-Activation
-Synthèse de cytokines
Glandes surrénales
Corticostéroïdes
Cellules endothéliales
Os et moelle osseuse
Tissu adipeux
LPL
Activité procoagulante et l'adhérence des leucocytes.
Résorption osseuse
Hématopoïèse

b - L'IL6 :

Sources cellulaires : monocytes macrophages, cellules dendritiques, LTH2 et cellules endothéliales.

Fonctions biologiques :

- L'IL6 partage avec l'IL1 son pouvoir pyrogène, son action sur le foie, l'endothélium vasculaire, le tissu osseux et la moelle osseuse.
- L'IL6 exerce en plus de son activité proinflammatoire, une action sur les LB, en effet, elle joue un rôle dans leur différenciation en plasmocytes et la maturation terminale de ces dernièrs pour la production d'immunoglobulines.



CD
MO, Mφ
LTH2
Cellules endothéliales
IL6
foie
Synthèse des protéines aigues de l'inflammation.
Synthèse d'albumine.
SNC
Fièvre
LB
LB
Différenciation en plasmocytes
Cellules endothéliales
Activité procoagulante et l'adhérence des leucocytes.
Os et moelle osseuse
Activation de l'hématopoïèse
plasmocytes
Maturation des plasmocytes pour la production d'Ac

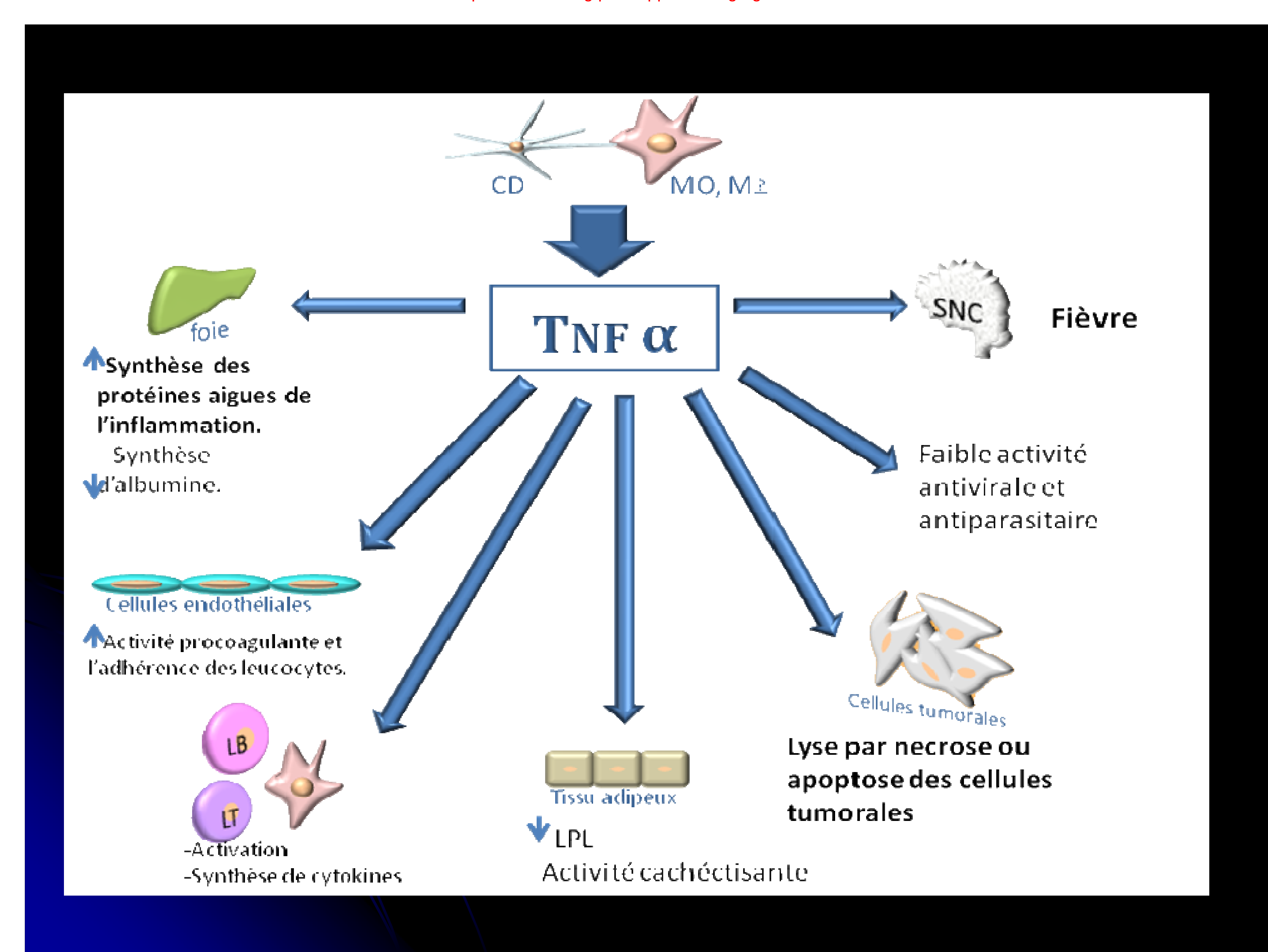
c – Le TNFα :

Sources cellulaires : monocytes macrophages et cellules dendritiques.

Fonctions biologiques :

- Le TNFα partage avec l'IL1 et l'IL6 les activités proinflammatoires, et il représente la première cytokine libérée au cours des processus inflammatoires.
- Le TNFα est caractérisé par son pouvoir nécrosant des tumeurs, et il exerce cette fonction soit par apoptose soit par nécrose.
- Le TNFα augmente l'activité cytotoxique des cellules NK et des LT cytotoxiques

- Le TNFα possède une faible activité antivirale et antiparasitaire.


CD
TNF α
foie
Synthèse des protéines aigues de l'inflammation.
Synthèse d'albumine.
SNC
Fièvre
Faible activité antivirale et antiparasitaire
Cellules endothéliales
Activité procoagulante et l'adhérence des leucocytes.
Cellules tumorales
Lyse par necrose ou apoptose des cellules tumorales
LB
LT
-Activation
-Synthèse de cytokines
Tissu adipeux
LPL
Activité cachéctisante

B. LES CYTOKINES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE SPECIFIQUE:

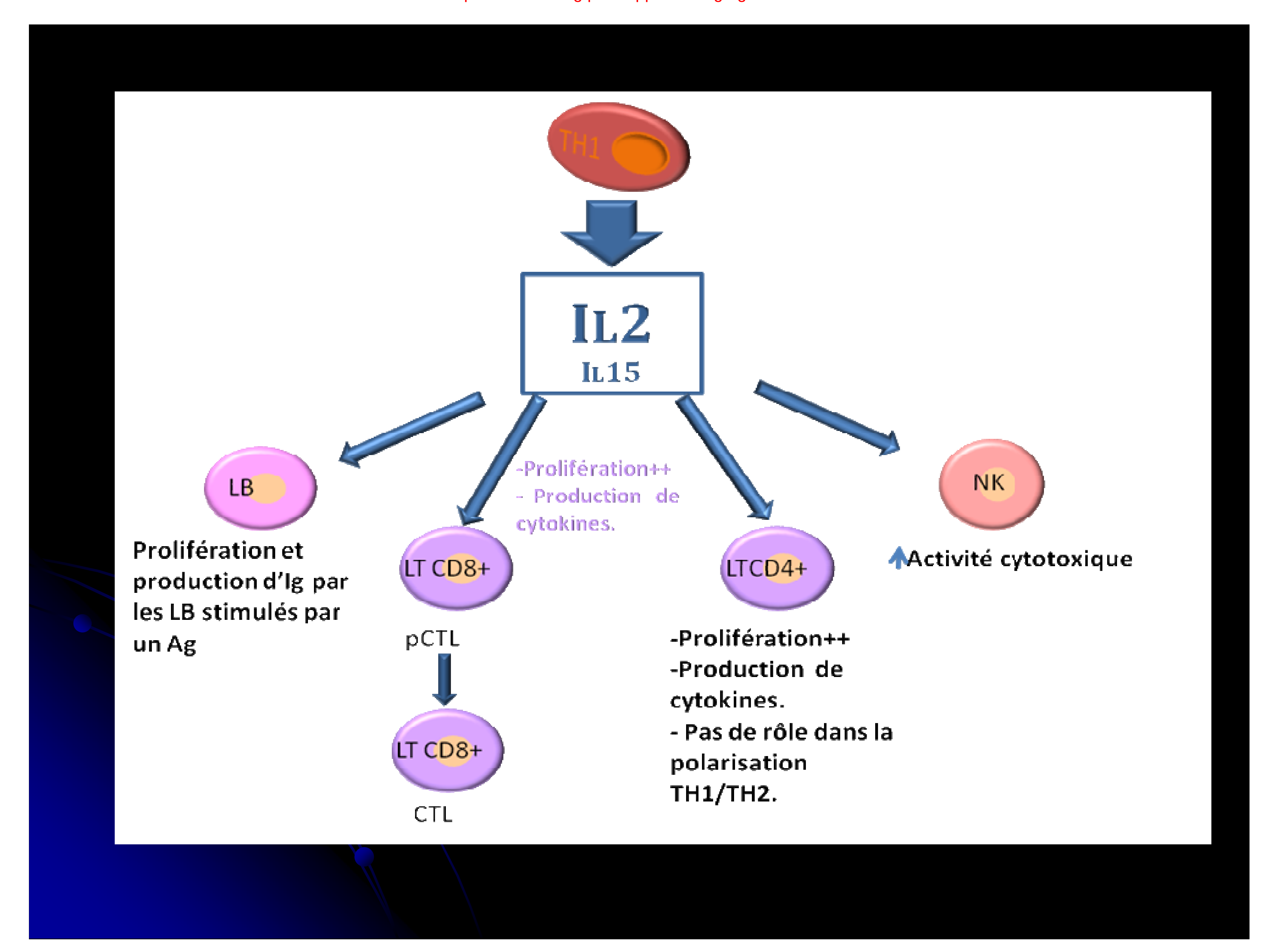
a. L'IL2 :

Sources cellulaires : L'IL2 est produite essentiellement par le LTH1.

Fonctions biologiques :

- De façon générale, l'IL2 induit la prolifération des lymphocytes et la production de cytokines.
- Elle induit la prolifération différenciation des précurseurs cytotoxiques CD8+ (préCTL) en CTL.
- Elle induit la prolifération des LTCD4+ mais n'intervient pas dans la polarisation TH1/TH2.
- L'IL2 induit la prolifération des LB et stimule la production d'immunoglobulines par les LB activés par un antigène.
- L'IL2 augmente l'activité cytotoxique des cellules NK.

Remarque : l'IL2 partage la majorité de ses fonctions biologiques avec l'IL15.


TH1
IL2
IL15
LB
Prolifération et production d'Ig par les LB stimulés par un Ag
-Prolifération++
- Production de cytokines.
LT CD8+
pCTL
LT CD8+
CTL
LTCD4+
-Prolifération++
-Production de cytokines.
- Pas de rôle dans la polarisation TH1/TH2.
NK
Activité cytotoxique

b. L'IL4 :

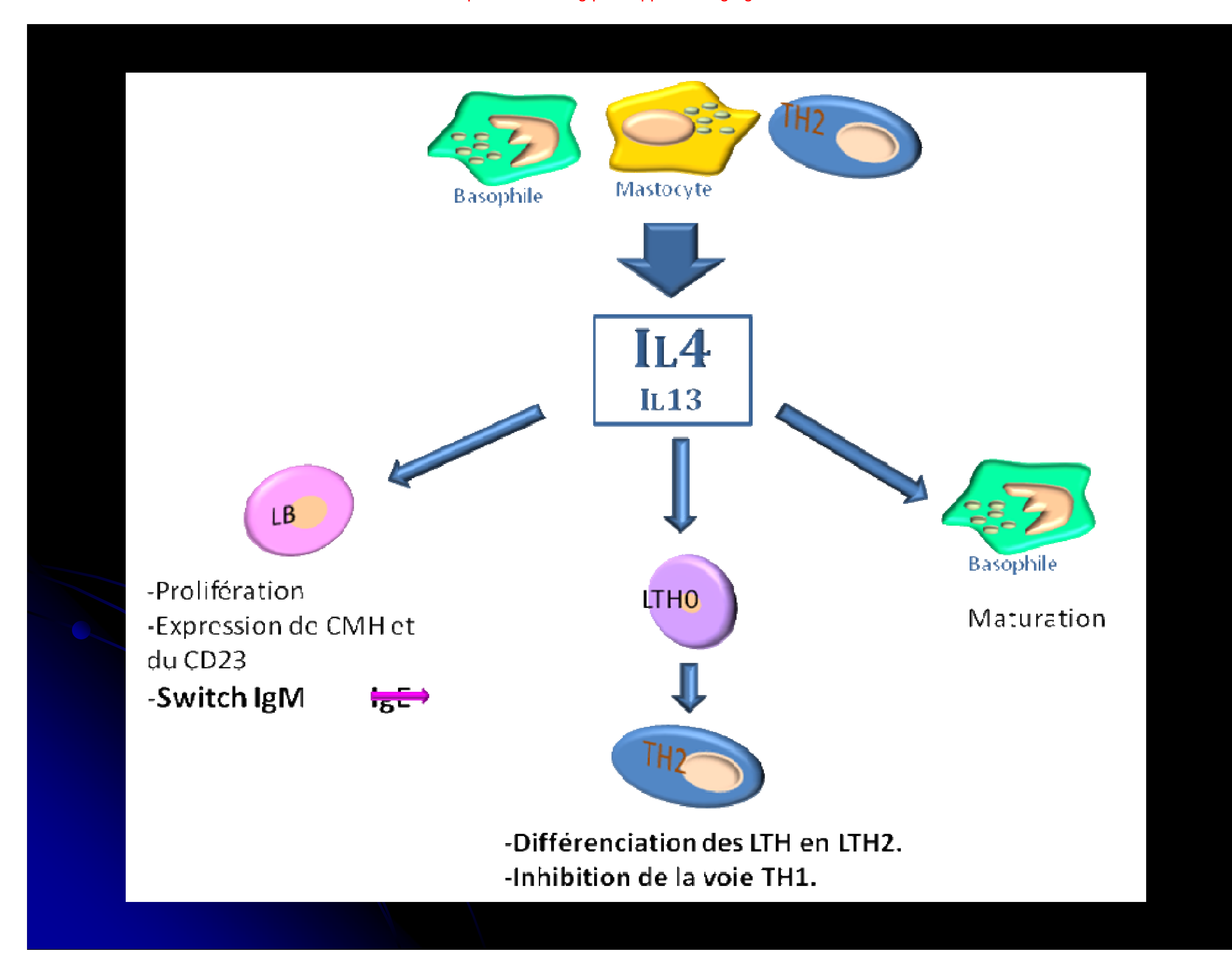
Sources cellulaires : l'IL4 est produite par le LTH2, les mastocytes et les basophiles.

Fonctions biologiques :

• L'IL4 en synergie avec l'IL13, induit la différenciation des LTH0 en LTH2 ainsi que l'inhibition de la voie TH1.

• L'IL4 agit sur les lymphocytes B : elle active leur prolifération, elle augmente leur expression en molécules CMH et en CD23 (Récepteur d'affinité intermédiaire pour le fragment constant des IgE). Mais surtout, l'IL4 joue un rôle majeur dans *la commutation isotypique ou switch* : IgM → IgE, on lui attribue alors un rôle non négligeable dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.

Cela est d'autant plus vrai qu'elle agit aussi sur la maturation des basophiles.


Basophile
Mastocyte
TH2
IL4
IL13
LB
-Prolifération
-Expression de CMH et du CD23
-Switch IgM IgE
LTH0
TH2
-Différenciation des LTH en LTH2.
-Inhibition de la voie TH1.
Basophile
Maturation

c. L'IFNγ :

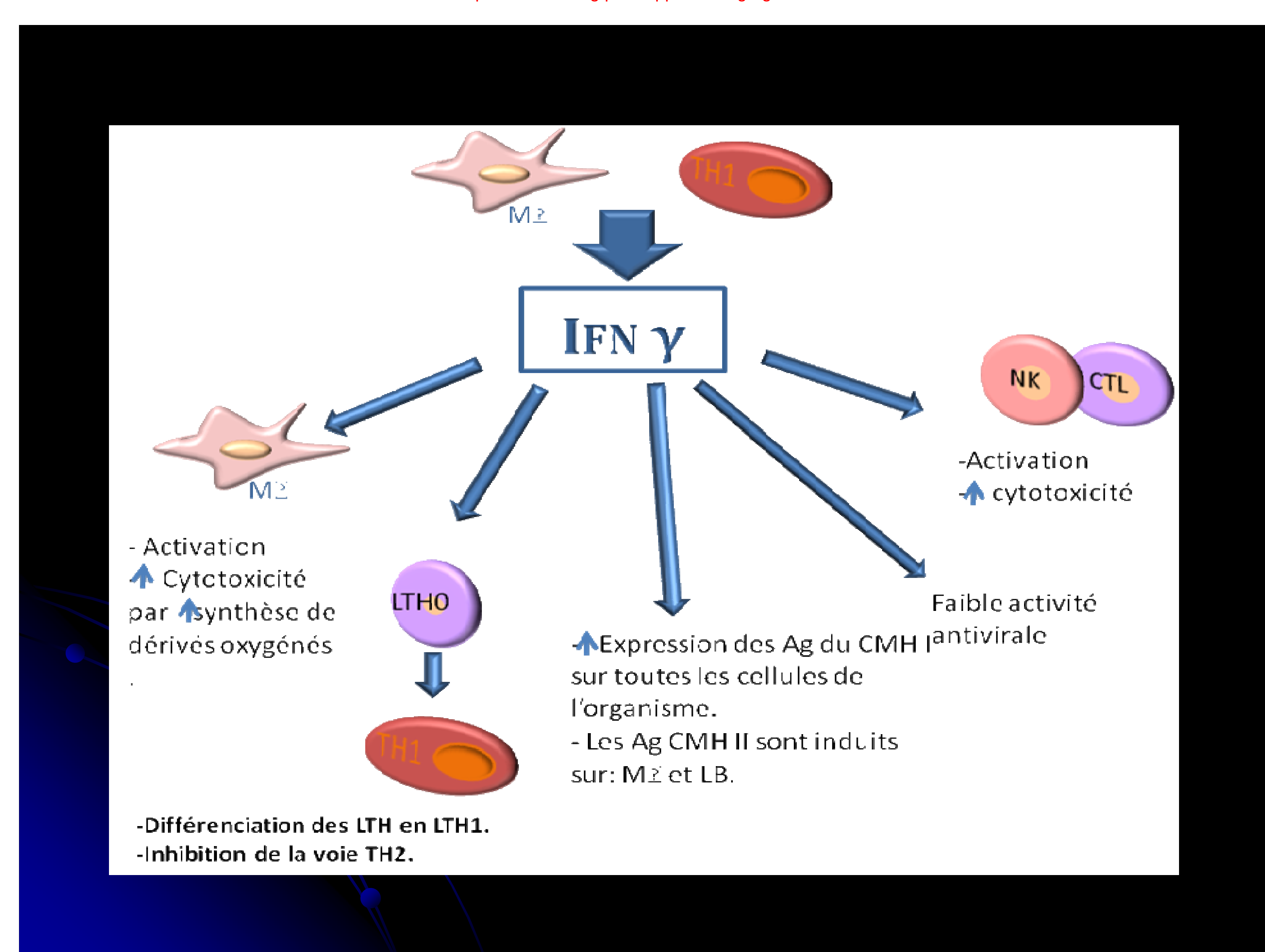
Sources cellulaires : LTH1 et macrophage.

Fonctions biologiques :

- L'IFNγ intervient dans la différenciation des LTH0 en LTH1 avec inhibition de la voie TH2.
- Il active les cellules NK et les CTL et augmente leur pouvoir cytotoxique.

- Il active les macrophages et augmente leur synthèse en dérivés oxygénés.
- Il augmente l'expression des molécules CMH .
- Il possède une faible activité antivirale.



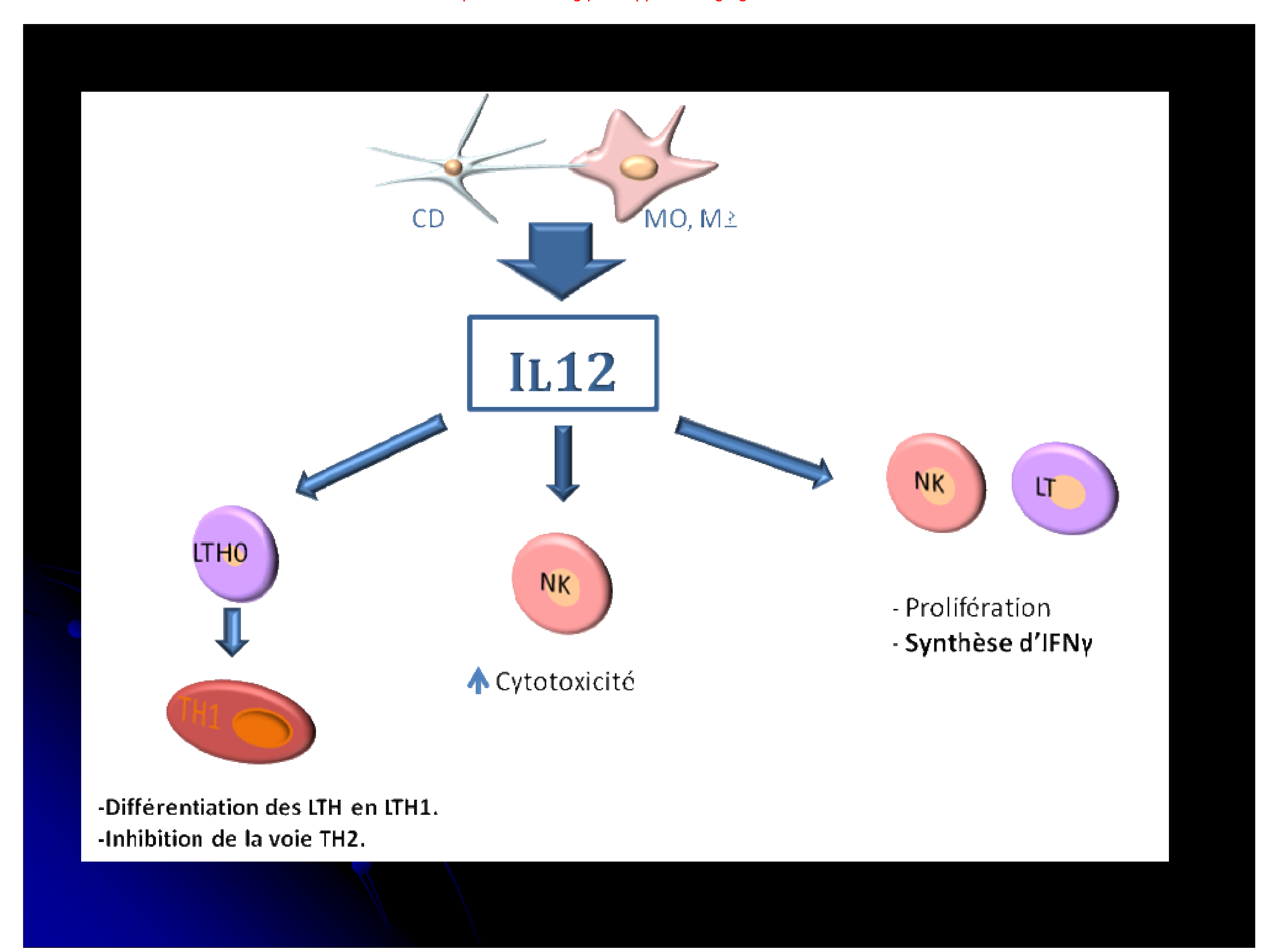

TH1
IFN γ
NK
CTL
-Activation
cytotoxicité
- Activation
Cytotoxicité
par synthèse de
dérivés oxygénés
LTH0
TH1
Expression des Ag du CMH I
sur toutes les cellules de
l'organisme.
- Les Ag CMH II sont induits
sur: MΦ et LB.
Faible activité
antivirale
-Différenciation des LTH en LTH1.
-Inhibition de la voie TH2.

c. L'IL12 :

Sources cellulaires : cellules dendritiques et monocytes macrophages.

Fonctions biologiques :

- L'IL12 en synergie avec l'IFNγ, induit la différenciation des LTH0 en LTH1 avec inhibition de la voie TH2.
- Elle induit la prolifération des LTH1 et des cellules NK et augmente leur synthèse d'IFNγ.
- Elle augmente la cytotoxicité des cellules NK.


CD
MO, Mɸ
IL12
LTH0
TH1
NK
NK
LT
Cytotoxicité
- Prolifération
- Synthèse d'IFNγ
-Différentiation des LTH en LTH1.
-Inhibition de la voie TH2.

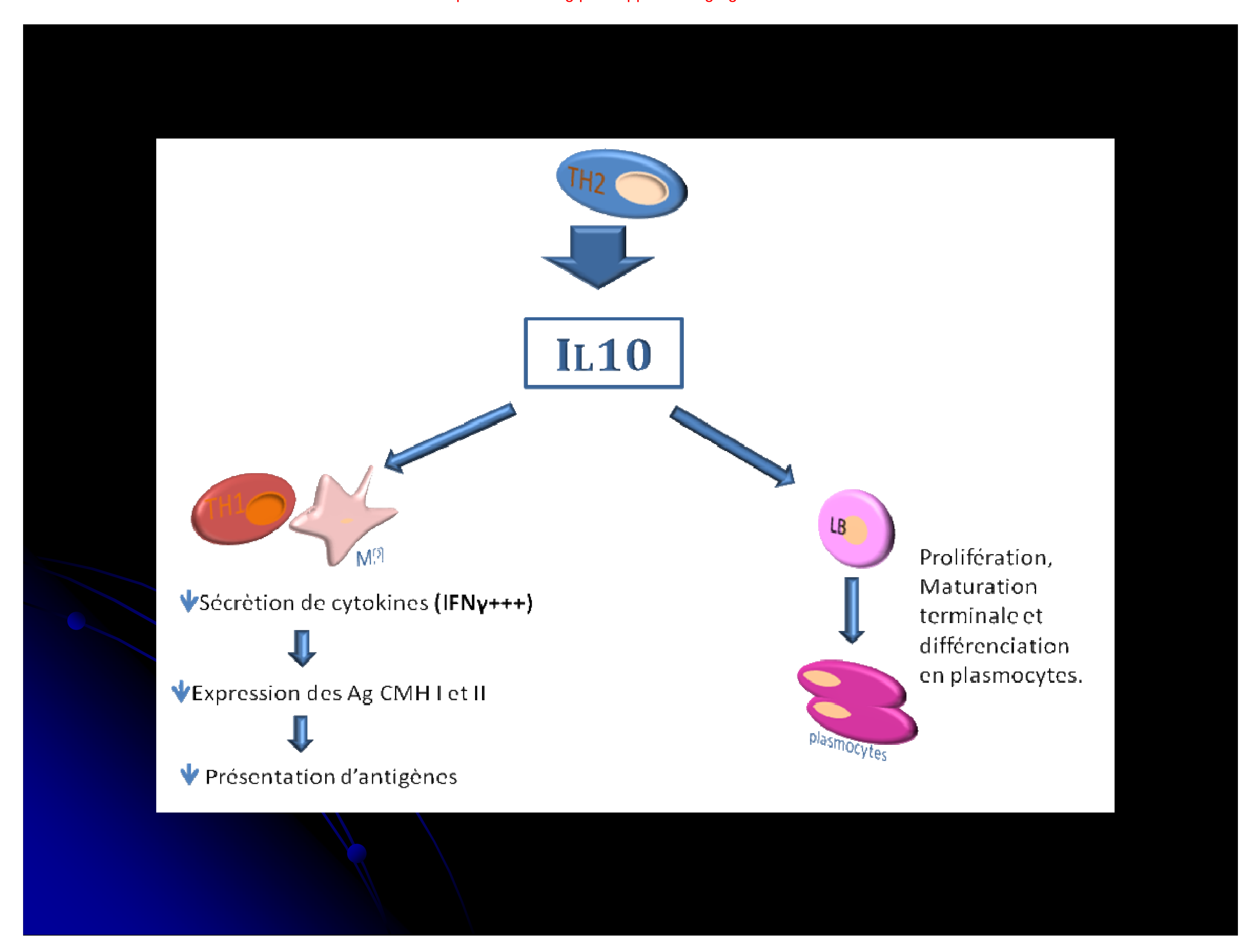
c. L'IL10 :

Sources cellulaires : LTH2.

Fonctions biologiques :

- L'IL10 agit sur le LTH1 et le macrophage et induit une diminution de la synthèse des cytokines proinflammatoires et de l'IFNγ , ceci a pour conséquence, entre autres, la diminution de l'expression des molécules CMH I et II et donc une diminution de la présentation des antigènes. Ainsi, l'IL10 est une cytokine *anti-inflammatoire* et *immunomodulatrice.*

- L'IL10 joue un rôle dans la maturation terminale des LB et leur différenciation en plasmocytes.


TH2
IL10
TH1
Sécrètion de cytokines (IFNγ+++)
Expression des Ag CMH I et II
Présentation d'antigènes
LB
Prolifération,
Maturation
terminale et
différenciation
en plasmocytes.
plasmocytes

C. LES CYTOKINES DE LA DEFENSE ANTIVIRALE

a. L'IFNα :

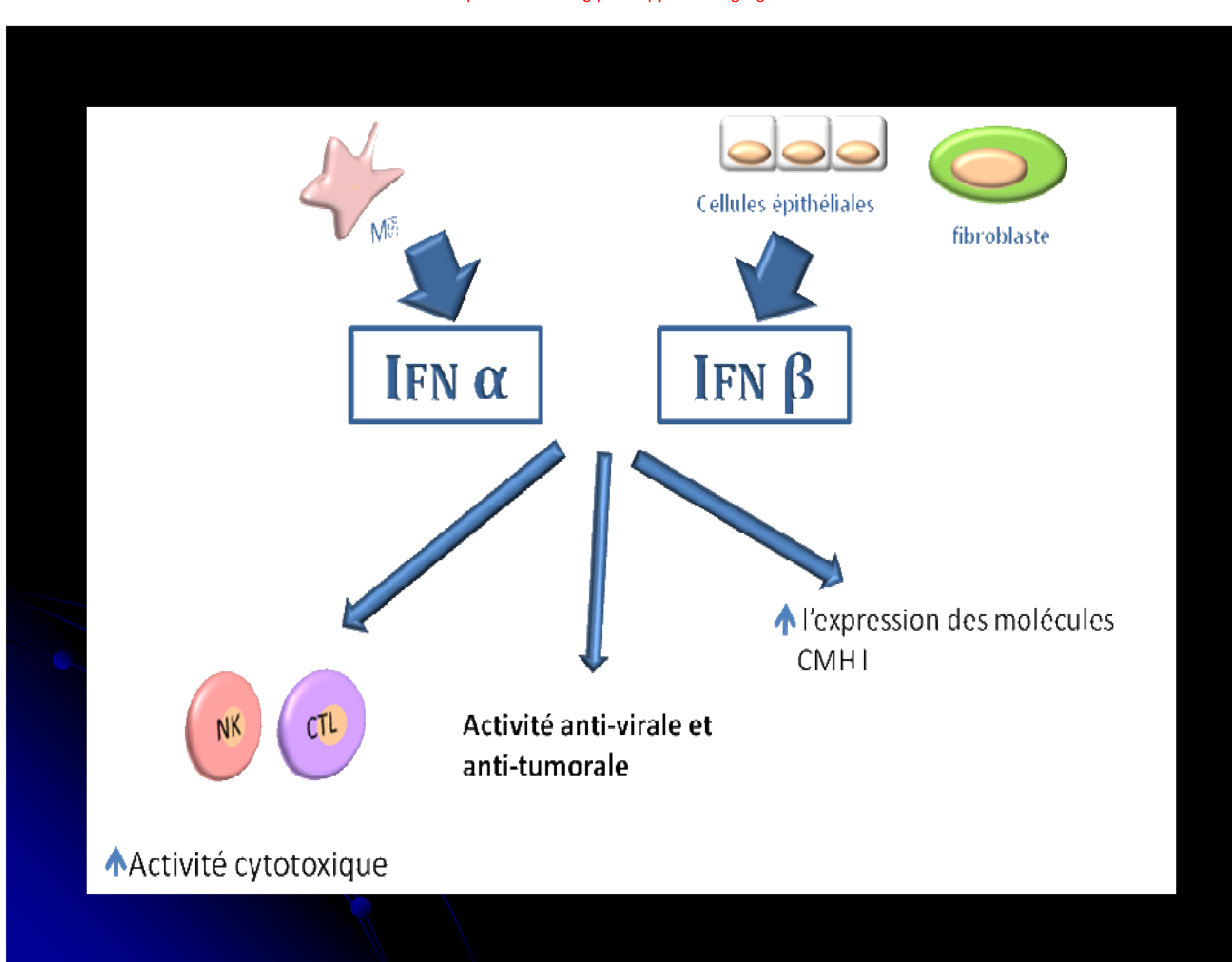
Sources cellulaires : monocytes, macrophages.

b. L'IFNβ:

Sources cellulaires : fibroblastes et cellules endothéliales.

Fonctions biologiques des intérférons α et β :

- Les interférons augmentent l'activité cytotoxique des CTL et des cellules NK.
- Ils possèdent une activité antivirale marquée et antitumorale.
- Ils augmentent l'expression des molécules CMH I.



Cellules épithéliales
fibroblaste
IFN α
IFN β
l'expression des molécules CMH I
NK
CTL
Activité anti-virale et anti-tumorale
Activité cytotoxique

Chimiokines

- Source variée, pas uniquement les cellules du SI
- petite taille (90 à 130 aa)
- 4 résidus cystéines conservés
  -> classification en fonction des résidus en région N-terminale
- > 50 chimiokines différentes , > 20 récepteurs différents
- 4 familles distinctes de chimiokines (20 à 45% d 'homologie)

	Récepteur
CXC chimiokines (CXCL) (chimiokines α) (SDF-1, IL-8)	CXCR
CC chimiokines (CCL) (chimiokines β) (MIP, RANTES..)	CCR
CX3C chimiokines (CX3CL) (chimiokines δ) (fractalkine)	CX3CR
C chimiokines (CL) (chimiokines γ) (lymphotactine)	XCR

4/ Chimiokines divisées en 4 familles:

- Famille CxC : deux premières cystéines séparées par un AA
  CXCL8 (IL-8): Neutrophiles
  CXCL7 (NAP-2): Basophiles
  CXCL12 (SDF-1): LB

- Famille CC : deux premières cystéines adjacentes
  CCL2 (MCP1): Monocytes
  CCL5 (Rantes): Monocytes
  CCL1 (eotaxine): Oesinophiles

- Famille XC : La première cystéine est remplacée par un AA
  XCL1 et XCL2 : Lymphocytes et NK

- Famille CXXXC : 3 Aas aléatoires entre les 2 premières cystéines
  CX3CL1 (Fractalkine): permet l'adhérence des leucocytes sur les cellules endothéliales

E. LES CYTOKINE DE L'HEMATOPOIESE

a.L'IL3 :

Sources cellulaires : Mastocytes.

Fonctions biologiques :

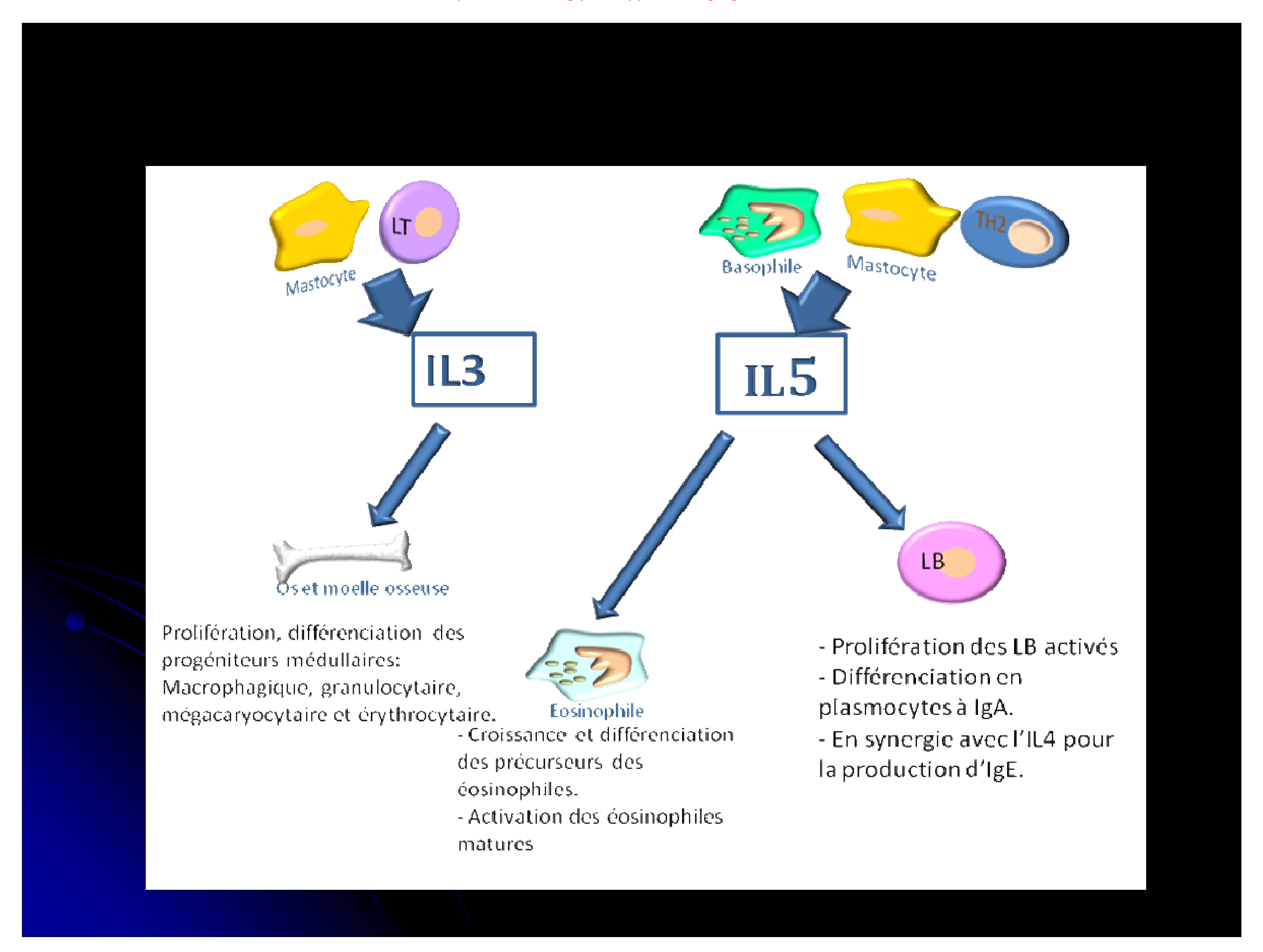
L'IL3 induit la prolifération, différenciation des progéniteurs médullaires: macrophagique, granulocytaire, mégacaryocytaire et érythrocytaire.

b. L'IL5 :

Sources cellulaires : mastocytes, basophiles et LTH2.

Fonctions biologiques :

- L'IL5 induit la croissance et la différenciation des précurseurs des éosinophiles ainsi que l'activation des éosinophiles matures.
- Elle induit la prolifération des LB activés et leur différenciation en plasmocytes à IgA.
- Elle agit en synergie avec l'IL4 pour la production d'IgE.


Mastocyte
LT
IL3
Os et moelle osseuse
Prolifération, différenciation des progéniteurs médullaires: Macrophagique, granulocytaire, mégacaryocytaire et érythrocytaire.
Basophile
Mastocyte
TH2
IL5
Eosinophile
- Croissance et différenciation des précurseurs des éosinophiles.
- Activation des éosinophiles matures
LB
- Prolifération des LB activés
- Différenciation en plasmocytes à IgA.
- En synergie avec l'IL4 pour la production d'IgE.

APPLICATION DES CYTOKINES EN THERAPEUTIQUE:

Thérapeutique utilisant les effets des cytokines:

- IL2 : Cancer du rein métastasé, cancer de la prostate et le SIDA.
- L'IL10 : Maladie de CROHN
- IFN α : Hépatites virales C et B.
- IFNβ : Sclérose en plaques.

Thérapeutique inhibant les effets des cytokines:

- Anti-TNF: Polyarthrite rhumatoide.
- Anti-CD25: Transplantation d'organes.
- Anti-IL4 et anti-IL5: Asthme.